



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Osteoporose secundária na doença auto-imune: um caso de síndrome de Rheupus.

André Filipe dos Santos Melícia

Junho'2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Osteoporose secundária na doença auto-imune: um caso de síndrome de Rhupus.

André Filipe dos Santos Melícia

Orientado por:
Ana Isabel Wessling

Junho'2017

Resumo

Osteoporose é uma doença sistémica caracterizada por perda de massa óssea e risco aumentado de fracturas. Além de factores já bem conhecidos na literatura como a idade, o sexo ou etnia, a osteoporose pode ser secundária a certas doenças, nomeadamente as que têm actividade inflamatória. Neste trabalho relata-se o caso de uma doente seguida com o diagnóstico de Rhupus, uma síndrome de sobreposição entre Lúpus Eritematoso Sistémico e Artrite Reumatóide, e que posteriormente desenvolveu osteoporose grave. A etiopatogenia da perda de massa óssea nestas doenças auto-imunes é multifactorial, devendo-se quer a efeitos relacionados com a própria doença, nomeadamente a estimulação da actividade inflamatória, quer a efeitos relacionados com o seu tratamento, principalmente com glucocorticóides. Globalmente, o resultado é a inibição da deposição óssea e aumento da sua reabsorção. A compreensão das várias alterações patológicas irá permitir melhores e, eventualmente, novas abordagens terapêuticas, melhorando a sua eficácia e reduzindo a iatrogenia.

Abstract

Osteoporosis is a systemic disease characterized by low bone mass and an increased fracture risk. In addition to well documented factors like age, sex and ethnicity, osteoporosis can be secondary to certain diseases, namely inflammatory diseases. In this article, we report the case of a patient diagnosed with Rhupus, an overlap syndrome between Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis, who later developed severe osteoporosis. The etiopathogeny of bone mass loss in these auto-immune diseases is multifactorial, due to effects related with the disease itself, particularly its inflammatory activity, and because of its treatment, mainly with glucocorticoids. In a broad view, the result is inhibition of bone deposition and increased bone resorption. Understanding the altered physiology may allow the development of better therapeutic approaches and, eventually, new drugs, being more effective and less iatrogenic.

Palavras-chave: Osteoporose; Rhupus; Auto-imune; Fisiopatologia;

Keywords: Osteoporosis; Rhupus; Auto-immunity; Pathophysiology;

Índice

Resumo	3
Abstract.....	3
Lista de abreviaturas	5
Introdução	6
Caso Clínico	8
Discussão	10
1. Factores relacionados com a doença e sua fisiopatologia.....	11
2. Factores relacionados com a terapêutica e sua iatrogenia.....	14
Conclusão	15

Lista de abreviaturas

ACR - American College of Rheumatology
ANA - Anticorpos Anti-nucleares
Anti- dsDNA - Anti-double-stranded DNA
Anti- RNP- Anti-Ribonucleoproteína
Anti-CCP – Anti-Péptidos Cíclicos Citrulinados
Anti-Sm - Anti-Smith
Anti-SSA - Anti-Sjögren's-Syndrome-related Antigen A
Anti-SSB - Anti-Sjögren's Syndrome type B
AR - Artrite Reumatóide
DHEA - Desidroepiandrosterona
DHEAS - Sulfato de DHEA
DKK-1 - Dickkopf-1
DMO - Densidade Mineral Óssea
DXA - Absorciometria Radiológica de Dupla Energia
EULAR - European League Against Rheumatism
FR - Factor Reumatóide
GC - Glucocorticóides
Hb - Hemoglobina
IFP – (articulações) Interfalângicas Proximais
IGF-1 – Factor de Crescimento Semelhante à Insulina 1
LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade
LES - Lúpus Eritematoso Sistémico
MCF - (articulações) Metacarpofângicas
M-CSF – Factor Estimulador de Colónias de Macrófagos
OPG - Osteoprotegerina
PCR - Proteína C-reativa
RANK - Receptor Ativador de NF-kB
RANKL - Ligando do RANK
RMN - Ressonância Magnética Nuclear
SOST - Esclerostina
VS - Velocidade de Sedimentação

Introdução

A osteoporose é definida como uma doença do tecido ósseo, caracterizada por uma densidade mineral óssea (DMO) reduzida e por deterioração da microarquitetura do osso [1]. Por definição, o diagnóstico é feito através da medição da densidade mineral óssea a nível do colo femoral e respectivo T-score, que corresponde ao número de desvios-padrão que a DMO se afasta relativamente ao valor médio esperado em mulheres adultas saudáveis [1]. A fragilidade que estas alterações acarretam associa-se a um aumento do risco de fracturas ósseas. As zonas mais afectadas incluem a extremidade distal do antebraço, o colo do fémur, as vértebras e a extremidade proximal do úmero [1], acabando por comprometer a capacidade funcional do doente e contribuir para uma menor qualidade e esperança média de vida.

São vários os factores que permitem prever o risco das fracturas osteoporóticas. Entre eles encontram-se alguns mais bem estudados como a idade, o sexo, a etnia, o índice de massa corporal e o tabagismo activo. Contudo, a osteoporose pode ser secundária a outras doenças, nomeadamente a doença inflamatória intestinal [1], artrite reumatóide (AR) ou lúpus eritematoso sistémico (LES) [2]. Efectivamente, a relação entre doenças inflamatórias auto-imunes e o desenvolvimento de osteoporose tem sido objecto de extensa investigação nesta área e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes estão cada vez mais bem definidos. A corticoterapia prolongada a que estes doentes frequentemente são submetidos constitui apenas um dos factores etiopatogénicos da osteoporose, sendo a própria doença inflamatória auto-imune um factor de risco independente para a perda de massa óssea [3].

No caso das doenças auto-imunes como a AR ou o LES, a inflamação sistémica é causada por auto-anticorpos e citocinas, com a formação de imunocomplexos que se depositam em vários tecidos e órgãos. A AR, em particular, caracteriza-se por tumefacção e dor articular, com inflamação e destruição das membranas sinoviais. Na doença avançada pode ocorrer uma artrite destrutiva, que se manifesta radiologicamente por erosões articulares marginais e centrais [4], [5]. De acordo com a American College of Rheumatology (ACR) e a European League Against Rheumatism (EULAR) [4] (ver tabela 1), o seu diagnóstico e classificação assentam principalmente no grau, extensão e duração do envolvimento articular, embora também se incluam como critérios os marcadores serológicos e os reagentes de fase aguda. Cerca de 40% dos doentes com AR apresenta concomitantemente

Tabela 1 – Critérios de Classificação de AR (ACR/EULAR 2010)

A. Envolvimento articular	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos 1 pequena articulação)	5
B. Serologia	
FR ¹ negativo e anti-CCP ² negativo	0
FR valores positivos baixos OU anti-CCP valores positivos baixos	2
RF positivos OU anti-CCP positivos	3
C. Reagentes de fase aguda	
PCR normal e VS normal	0
PCR anormal OU VS anormal	1
D. Duração dos sintomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
*Necessária pontuação ≥ 6 para AR definitiva	

¹FR: factor reumatóide; ²anti-CCP: anticorpos anti-péptidos citrilinados

manifestações extra-articulares, que podem surgir no início ou durante o curso da doença [6] e que incluem doenças oculares (*e.g.* síndrome de Sjögren), doenças hematológicas (*e.g.* anemia, síndrome de Felty), ou doenças ósseas (*e.g.* osteoporose) [5]–[7].

Comparativamente com o que se verifica na AR, o envolvimento articular no LES, embora possa ocorrer, tem menor gravidade, não se manifestando tipicamente como artrite destrutiva [8].

O LES é uma doença difusa do tecido conjuntivo, multiorgânica, envolvendo não só o sistema músculo-esquelético, mas também os sistemas mucocutâneo, neuropsiquiátrico, ocular, cardiovascular, pulmonar, renal ou gastrointestinal [8]. Os seus critérios de classificação, definidos pela ACR [9], são apresentados na tabela 2.

Um quadro particular de auto-imunidade é a síndrome de Rhupus, que consiste na sobreposição de AR e de LES [10]. Desde a introdução do termo por Schur, em 1971, têm sido descritos alguns casos clínicos [11]–[13]. Contudo, ainda não existe um consenso se esta patologia se trata de uma verdadeira síndrome de sobreposição entre LES e AR ou de uma variante de qualquer uma das doenças anteriores [12], [14], [15]. Por este motivo, ainda não estão claramente definidos os critérios de diagnóstico desta síndrome pelas sociedades internacionais como a ACR ou a EULAR.

Contudo, vários autores têm sido unânimes em definir a síndrome de Rhupus como uma poliartropatia simétrica e erosiva, com sintomas e sinais característicos do LES, verificando-se uma prevalência aumentada de anticorpos anti-CCP e de factor reumatóide (FR) [11],[13],[14]. Persiste, no entanto, a

Tabela 2 - Critérios de Classificação de LES (ACR 1997)

1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou com relevo, na região malar e que tende a poupar o sulco nasogeniano
2. Eritema discóide	Eritema em placas com relevo, com queratose e obstrução folicular. Pode haver cicatrização atrófica associada
3. Fotossensibilidade	Eritema cutâneo secundário à exposição solar, objectivado pelo médico
4. Aftas orais	Geralmente não dolorosas
5. Artrite não erosiva	Mais de 2 articulações periféricas afectadas
6. Pleurite ou pericardite	
7. Doença renal	1. Proteinúria persistente > 0,5g/dia ou 3+ se não for quantificada 2. Cilindros urinários (eritrócitos, hemoglobina, granular, tubular, ou mistos)
8. Doença neurológica	Convulsões OU Psicose, não secundárias a alterações metabólicas ou a iatrogenia
9. Doença hematológica	1. Anemia hemolítica, com reticulocitose OU 2. Leucopenia em ≥ 1 ocasião OU 3. Leucocitose em ≥ 1 ocasião OU 4. Trombocitopenia na ausência de iatrogenia
10. Alterações imunológicas	1. Anti-dsDNA positivos OU 2. Anti-Sm positivos OU 3. Anticorpos anti-fosfolípidos positivos na presença de (A) títulos anormais de anticorpos IgM ou IgG anticardiolipina; (B) resultado positivo para anticoagulante lúpico; ou (C) teste falso-positivo durante pelo menos 6 meses para <i>Treponema pallidum</i> .
11. Anticorpos antinucleares (ANA)	Títulos anormais medidos por imunofluorescência ou ensaios equivalentes em qualquer altura sem terapêutica.
*Necessários ≥ 4 critérios, presentes simultânea ou sequencialmente para o diagnóstico de LES	

controvérsia sobre a importância dos auto-anticorpos específicos de LES (anti-dsDNA ou anti-Sm) como critério de diagnóstico de Rhupus [16].

No presente artigo descreve-se um caso clínico de uma doente com síndrome de Rhupus e subsequente desenvolvimento de osteoporose grave, procedendo-se posteriormente à discussão sobre a respectiva etiopatogenia.

Caso Clínico

Passamos a descrever o caso de uma doente do sexo feminino, de 54 anos, leucodérmica, com antecedentes de um aborto espontâneo e menopausa precoce aos 39 anos. Foi internada no Hospital da Cruz Vermelha, em 1997, com 34 anos, por quadro de fadiga, eritema malar e do tronco, aftas orais, fotossensibilidade, xerostomia e xeroftalmia. Referia, ainda, omalgia esquerda, contínua em repouso, com intensidade 3/10, sem agravamento vespertino ou à mobilização e que aliviava com anti-inflamatórios. Negava febre, cefaleias, tonturas ou vertigens, alteração do estado de consciência, aumento de peso, intolerância ao calor ou ao frio mialgias ou outras alterações cutâneas, nomeadamente lesões descamativas. Foi iniciada investigação etiológica do quadro clínico e a doente ficou medicada com deflazacorte e naproxeno, embora com incumprimento terapêutico.

Ao fim de 1 ano, houve a agravamento das queixas articulares, a condicionar gravemente as suas actividades de vida diária. As manifestações clínicas eram sugestivas de artrite e incluíam tumefacção, rubor, calor e dor, tanto em repouso como à mobilização, das articulações dos joelhos, metacarpofalângicas (MCF) e punhos bilateralmente e ainda do ombro direito. Referia rigidez matinal nos punhos e nas articulações MCF e artralgia em ambas as articulações coxofemorais. Houve ainda agravamento das queixas cutâneas e discreto edema bimaleolar.

Perante a persistência da sintomatologia, a doente começou a ser seguida na consulta de doenças auto-imunes do Hospital de Santa Maria. O estudo analítico revelou anemia normocítica normocrómica (Hb 10,7g/dl), com elevação da PCR (9,70mg/dl) e da

VS (80mm). Não apresentava trombocitopenia, leucocitose, leucopenia ou compromisso da função renal. As serologias virais (HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-CMV, anti-HIV 1 e 2) foram negativas. O estudo de auto-imunidade mostrou positividade para anticorpos anti-nucleares (ANA), com título de 1/1000, anticorpos anti-dsDNA discretamente positivos (1/100), anticorpos anti-SSA positivos (158UQ) e FR positivos (1650UI/ml). Os níveis de complemento encontravam-se diminuídos, com C3 de 0,48mg/dl (normal: 90-180mg/dl) e C4 de 0,03mg/dl (normal: 10-40mg/dl). A pesquisa do anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina, anti-fosfolípido, anti-Sm e anti-RNP foi negativa.

A doente apresentava critérios de classificação tanto de AR e de LES, pelo que foi assumido o diagnóstico de síndrome de Ruphus. Iniciou-se terapêutica com prednisolona 20mg lid e azatioprina 100mg lid, tendo-se posteriormente reduzido para uma dose diária de 15mg de prednisolona e 75mg de azatioprina, com melhoria parcial da sintomatologia. Contudo, houve necessidade de progressivos ajustes desta terapêutica e, devido à evolução clínica e laboratorial, institui-se imunossupressão endovenosa, inicialmente, em 2001, com gamaglobulina hiperimune e, posteriormente, em 2006, com ciclofosfamida. A doente manteve flutuações das manifestações clínicas, sem melhoria sustentada da sintomatologia cutânea e músculo-esquelética.

Em 2007 foi realizada uma densitometria óssea por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA) que revelou osteoporose da coluna lombar e do colo do fémur. Assim, acrescentou-se

Cálcio+Vitamina D3 e ranelato de estrôncio à terapêutica habitual. Em consulta posterior, a doente referiu cervicalgia, com dor à palpação das apófises espinhosas da coluna cervical e dorsal, sendo evidente na radiografia da coluna vertebral rarefacção óssea e formações osteofíticas dispersas. Neste contexto, e devido a intolerância ao ranelato de estrôncio, este foi substituído por alendronato.

Em 2008, com 46 anos, a doente terminou a terapia endovenosa com ciclofosfamida e iniciou fosfato de cloroquina *per os*, verificando-se uma melhoria clínica e redução da actividade da doença a nível laboratorial, com Hb 11,8g/dl, sem leucocitose ou leucopenia, PCR de 0,2mg/dl e VS de 45mm.

Cerca de 2 anos depois, devido a novo agravamento das manifestações articulares, foi iniciado tratamento com metotrexato.

Em 2013, com 50 anos, a doente recorreu ao Serviço de Urgência por lombalgia esquerda após esforço *minor*, com irradiação para o membro inferior homolateral, acompanhada de redução da força muscular. Realizou ressonância magnética nuclear (RMN), que evidenciou aspectos difusos de osteopenia com fractura somática de L4. Foi submetida a terapêutica conservadora.

Desde então, têm surgido múltiplas fracturas em contextos de pequenos esforços ou quedas da própria altura, nomeadamente do cóccix, da coluna dorsal (D6 e D8) e costelas correspondentes, polegar direito e, em 2015, do esterno. A nível de D6 houve colapso cuneiforme do corpo vertebral, a condicionar efeito

cifótico importante e diminuição da mobilidade. Devido à fractura de D8, houve necessidade de vertebroplastia, com resolução da sintomatologia álgica.

Em Agosto de 2015 começou a ser seguida em consulta de Osteoporose Fracturária, no Hospital de Santa Maria. Foi realizada nova DMO, que mostrou um T-Score do colo do fémur, da coluna lombar e do antebraço esquerdo de -1.9, -3.3 e -0.8, respectivamente. Foi então efectuado ajuste terapêutico, tendo sido iniciada teriparatida mensal e suspenso o fosfato de cloroquina, mantendo a restante terapêutica.

Actualmente, a doente encontra-se a realizar o 12º ciclo de teriparatida. Mantém astenia, alopecia, fotossensibilidade, xeroftalmia, xerostomia e dores osteoarticulares de carácter inflamatório, principalmente nas articulações dos punhos, MCF e IFP. Refere também mialgias nos membros superiores e inferiores, com predomínio proximal e intensidade variável, fenómeno de Raynaud e perda de sensibilidade táctil e térmico-álgica nas mãos, principalmente à direita. A radiografia das mãos realizada recentemente não mostra alterações significativas, nomeadamente estreitamento do espaço interarticular, esclerose sub-condral ou erosões articulares. Laboratorialmente verifica-se diminuição da actividade da doença, com Hb de 12.5g/dl, sem leucocitose ou leucopenia, sem trombocitose ou trombocitopenia, VS 11mm, discreto consumo de complemento (C3 81mg/dl, C4 19mg/dl), ANA positivos (1/160), anti-SSA positivos e anti-SSB, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1 e anti-Scl-70 negativos.

Discussão

A osteoporose pode dever-se simplesmente ao processo fisiológico de diminuição da massa óssea, cuja consequência mais relevante são as fracturas. Representa, ainda, uma complicação comum das doenças auto-imunes do foro reumatológico. A sua prevalência na Europa, em mulheres pós-menopáusicas e com idade compreendida entre os 50 e os 80 anos é de 21.2% [17]. Nas doenças reumáticas, como o LES e a AR, cuja sobreposição resulta na síndrome de Rhupus, a frequência de osteoporose e de fracturas ósseas surge aumentada, não sendo justificada apenas pelos denominados factores de risco tradicionais [18]. Em doentes com AR foi descrito o dobro da prevalência de osteoporose e uma prevalência aumentada de fracturas, em 1,3 a 1,7 vezes, relativamente à população em geral [3][18]. No LES a prevalência descrita de osteoporose varia de 1,4 a 68,7%, consoante o tipo de estudo e as características da população estudada [19].

Neste artigo, é descrito o caso clínico de uma doente do sexo feminino, leucodérmica, com menopausa precoce e com diagnóstico de osteoporose aos 45 anos. Aos 50 anos de idade surgiu a primeira fractura osteoporótica, cerca de 16 anos após o diagnóstico de síndrome de Rhupus.

Esta é uma síndrome rara que se considera incluída no espectro do Lúpus e da AR [13], [15] e que tem uma prevalência estimada entre 0,01 e 2% [16]. A idade média dos doentes na altura do diagnóstico é de 45 anos, mas pode variar entre os 22 e os 86 anos [13], [16]. Na maioria dos casos, o diagnóstico de LES é feito após o de AR, podendo, contudo, precedê-lo ou surgir simultaneamente [13]. A sua apresentação clínica

caracteriza-se por uma poliartrite simétrica e erosiva, de pequenas ou de grandes articulações, acompanhada por sintomas e sinais de LES [16]. A média de critérios de LES e de AR encontrados nos doentes com Rhupus é de 5,35 e 5,9, respectivamente [16]. Contudo, importa referir que as tabelas de classificação utilizadas nestes estudos, embora semelhantes, são anteriores às actuais.

No presente caso clínico, o diagnóstico inicial foi de LES. A doente apresentava eritema malar, fotossensibilidade, aftose oral, ANA e anticorpos anti-dsDNA positivos, que constituem 5 dos 11 critérios necessários e suficientes para o seu diagnóstico. Ao fim de 1 ano, surgiu um quadro de poliartrite simétrica incapacitante, com mais de 10 articulações afectadas, e doseamento fortemente positivo de FR, obtendo uma pontuação de 10 de acordo com os critérios de classificação actuais de AR, compatível com este diagnóstico.

O envolvimento articular é uma das manifestações mais comuns no LES, podendo variar entre artralgia e artrite [13]. É possível distinguir três subgrupos: o mais comum inclui os doentes com poliartrite caracteristicamente intermitente e não erosiva; outro subgrupo corresponde à artropatia de Jaccoud, uma artrite deformante, mas não erosiva; por fim, existem casos com artrite erosiva, típica de AR, que se enquadram na síndrome de Rhupus [13]. No caso descrito, embora não se tenham encontrado erosões peri-articulares, a doente tinha uma poliartrite simétrica há mais de 6 meses, que era persistente mesmo após ajuste terapêutico, mantendo dor, tumefacção e rigidez matinal em mais de 10 articulações, inclusivamente das mãos. Segundo alguns autores, perante um quadro de artropatia

extensa e persistente, ainda que não erosiva, a síndrome de Rhupus deve também ser considerada [13].

O envolvimento multi-orgânico característico de LES, nomeadamente hematológico, neurológico, renal ou gastrointestinal verificou-se ser menos frequente e de menor gravidade nos doentes com Rhupus [13]. Efectivamente, na situação clínica previamente descrita, não existe compromisso orgânico significativo.

Além das manifestações referidas, esta síndrome caracteriza-se por um padrão laboratorial particular. Os anticorpos anti-nucleares (ANA) encontram-se positivos em todos os casos encontrados na literatura e os anticorpos anti-dsDNA e anti-Sm surgem com uma prevalência semelhante à dos doentes com LES [13]. Por sua vez, o FR e os anticorpos anti-CCP são muito mais prevalentes nos doentes com Rhupus do que nos doentes com LES, equiparando-se à prevalência encontrada nos doentes com AR [13], [15]. O perfil de PCR nos doentes com Rhupus também se assemelha ao encontrado nos doentes com AR, com elevação consistente dos valores [13], [15]. Nesta doente, os anticorpos anti-CCP não foram pesquisados e os anticorpos anti-Sm eram negativos. Já o valor de PCR

revelou-se elevado na altura do diagnóstico, bem como os doseamentos de ANA, de FR e de anti-dsDNA. Este padrão laboratorial misto reforça o diagnóstico de síndrome de Rhupus.

Além dos factores epidemiológicos, existem factores associados à síndrome de Rhupus responsáveis por um risco acrescido de osteoporose.

1. Factores relacionados com a doença e sua fisiopatologia;
2. Factores relacionados com a terapêutica e sua iatrogenia.

De seguida, apresenta-se uma revisão da literatura sobre a etiologia multifactorial nesta síndrome de sobreposição entre LES e AR, com especial foco na relação entre os mecanismos fisiopatológicos da auto-imunidade e o desenvolvimento de osteoporose.

1. Factores relacionados com a doença e sua fisiopatologia

Estudos têm mostrado que, mesmo em doentes não tratados, há redução da DMO e aumento do número de fracturas osteoporóticas [20],[21],[22] e que a duração e a actividade da doença se correlacionam com perda de DMO [18],[22]. Assim, a própria doença, independentemente do tratamento,

Tabela 3 – Factores de risco na síndrome de Rhupus

1. Factores relacionados com a doença e sua fisiopatologia
<ul style="list-style-type: none"> • Imobilização ou redução da actividade física • Défice de vitamina D • Hiperhomocisteinémia • Alterações hormonais <ul style="list-style-type: none"> ○ Menopausa precoce ○ Diminuição de androgénios séricos • Actividade inflamatória sistémica <ul style="list-style-type: none"> ○ Expressão aumentada de citocinas inflamatórias
2. Factores relacionados com a terapêutica e sua iatrogenia
<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida • Glucocorticóides

justifica um aumento do risco de osteoporose.

A limitação funcional condicionada pela astenia e pela artrite frequentemente resulta em diminuição da actividade física [18], que se sabe ser prejudicial para a manutenção da homeostasia óssea.

O défice de vitamina D foi observado em pacientes com LES e pode ser justificado por vários factores [19]. Por um lado, é frequente a existência de fotossensibilidade, também presente no caso aqui descrito. Muitos doentes evitam ou limitam a exposição solar através do uso de cremes protectores. Como consequência, não é possível a conversão cutânea pela radiação ultravioleta de 7-desidrocolesterol a vitamina D. Por outro lado, nos casos em que existe lesão renal, a função da 1α -hidroxilase fica comprometida. Esta é uma enzima presente nas células do túbulo contornado proximal responsável pela produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, o metabolito activo da vitamina D. O défice desta vitamina abaixo de 20ng/ml está associado a hiperparatiroidismo secundário, com consequente diminuição da massa óssea [23][24].

A hiperhomocisteinémia é outra alteração metabólica que pode ser encontrada em doentes com LES e com AR [19][25]. Este aminoácido representa um factor de risco independente de fracturas vertebrais, quer em indivíduos com osteoporose, quer na população em geral [26]. Embora haja resultados controversos sobre a sua influência na DMO, níveis elevados de homocisteína afectam a qualidade do osso. Pensa-se que os seus efeitos sobre o osso incluam a estimulação da reabsorção óssea, redução do fluxo sanguíneo e alteração da estrutura do colagénio da matriz do osso [26][27].

Contudo, poucos estudos existem sobre a relação entre a hiperhomocisteinémia e a osteoporose nestas doenças auto-imunes, tendo-se encontrado apenas um estudo em doentes com LES, que não demonstrou alteração da DMO [25]. Não se encontraram estudos semelhantes em doentes com AR.

O envolvimento sistémico no LES condiciona alterações hormonais que, por sua vez, comprometem a qualidade óssea. Um padrão sérico de estrogénios elevados e de redução de androgénios tem sido consistentemente relatado em ambos os sexos [28]. Na AR, porém, apenas se verifica uma redução dos níveis de androgénios [29]. Os estrogénios são protectores da perda de massa óssea [30]. Contudo, tal como acontece no presente caso clínico, é frequente surgir amenorreia ou menopausa precoce nos doentes com LES. Isto ocorre devido a falência ovárica, que pode ser causada pela actividade da doença e pelo tratamento instituído (discutido mais adiante) [31]. Consequentemente, nestes casos, há redução dos estrogénios séricos. Por sua vez, níveis baixos de androgénios, nomeadamente de testosterona, de desidroepiandrosterona (DHEA) e de sulfato de DHEA (DHEAS), correlacionam-se com exacerbações e maior actividade da doença [32], bem como se pensa que contribuam para o desenvolvimento de osteopenia e de osteoporose. Particularmente, em doentes com LES na pré-menopausa, foi encontrada uma relação directa entre os níveis de sulfato de DHEAS e os valores de DMO [19], [23].

A inflamação sistémica constitui a base fisiopatológica destas doenças auto-imunes, existindo uma activação inadequada da imunidade inata e adquirida, que resulta na produção crónica de vários mediadores inflamatórios [8].

Além de justificar a doença de base, a activação do sistema imunitário é responsável por uma alteração do metabolismo ósseo [18]. Mesmo na população-geral, elevações discretas nos níveis séricos de citocinas inflamatórias são preditores de maior reabsorção óssea e de fracturas. Por sua vez, em doentes com AR em que se conseguiu um bom controlo da inflamação, houve uma estabilização da DMO [3], [22], ainda que recorrendo a doses baixas de corticóides.

A maior parte dos estudos incide sobre os doentes com AR, que é considerada a doença-modelo em que a inflamação conduz à perda de massa óssea localizada, peri-articular e sistémica [33], embora esta relação também se verifique noutras doenças inflamatórias auto-imunes [18]. O efeito sobre o metabolismo ósseo deve-se ao desequilíbrio entre a actividade dos osteoclastos e osteoblastos [18], [34].

O aumento da reabsorção do osso resulta na excreção urinária de produtos de degradação do colagénio, especificamente do telopéptido carboxi-terminal do colagénio tipo 1 (CTX-1) e de um aminoácido de ligação cruzada do colagénio ósseo, a piridinolina, cujos doseamentos se revelaram elevados em doentes com LES e com AR [19], [22]. As citocinas inflamatórias IL-1, IL-6, IL-17 e TNF α , produzidas por linfócitos T e B, têm sido alvo de maior investigação e são fulcrais no desenvolvimento de osteoporose secundária por interferirem com a via de regulação óssea: RANK-RANKL-OPG [18], [23], [33]. RANK é o Receptor Activador de NF-kB presente em osteoclastos e nos seus precursores. RANKL é o seu ligando e estimula a diferenciação e actividade dos osteoclastos. A osteoprotegerina (OPG) é outro receptor que compete com o RANK pela ligação ao RANKL e permite regular a osteoclastogénese. O RANKL e de OPG

são produzidos fisiologicamente nos osteoblastos. Contudo, a expressão aumentada de citocinas inflamatórias resulta na estimulação da produção de RANKL, quer pelos osteoblastos, quer por linfócitos T e B activados, com consequente proliferação e activação de osteoclastos.

Em particular, o TNF- α parece ter uma actividade sinérgica com o RANKL na indução de osteoclastogénese [33]. Já as células T-reguladoras têm um papel protector, principalmente por expressarem CTLA4, uma proteína de membrana que bloqueia a activação dos osteoclastos ao induzir a sua apoptose [33].

A perturbação do processo de formação óssea também se deve às citocinas inflamatórias, tendo-se demonstrado em estudos *in vitro* que a IL-1 e o TNF- α inibem a diferenciação de osteoblastos [34]. Em modelos de ratinhos e também em doentes com AR, verificou-se que o TNF- α induz a produção de Dickkopf-1 (DKK-1) e esclerostina (SOST), dois antagonistas da via Wntless (Wnt), especificamente da via Wnt/ β -catenina, que é responsável pela diferenciação dos osteoblastos [2], [34]. Com o bloqueio de TNF- α e DKK-1 foi observada uma interrupção da erosão peri-articular na AR [34]. Já o bloqueio de SOST, isolado ou concomitantemente com o bloqueio de TNF- α , permitiu reverter a perda de massa óssea, não só local e peri-articular, mas também a nível sistémico [35]. Apesar de promissor, estes estudos são realizados em modelos laboratoriais, sendo necessária uma maior investigação em humanos.

Nos doentes com LES, foi ainda proposta uma outra hipótese para a desregulação da homeostasia óssea [19]. Foram observados níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL)

oxidada nestes doentes [36]. Por um lado, esta alteração correlaciona-se com perda de massa óssea por induzir a activação de linfócitos T e subsequente produção de TNF- α e de RANKL [19]. Por outro lado, sabe-se que a LDL-oxidada é um dos activadores do PPAR- γ 2, um factor de transcrição específico dos adipócitos que regula positivamente a diferenciação destas células e que afecta negativamente a maturação de osteoblastos [37].

2. Factores relacionados com a terapêutica e sua iatrogenia

Nestas doenças inflamatórias, o tratamento com glucocorticóides (GC) é frequente, sendo também utilizados outros imuno-moduladores como a ciclofosfamida, cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexato e os chamados fármacos biológicos (*e.g.* anticorpos anti-TNF- α e anti-IL-6). Apenas os GC e a ciclofosfamida estão associados a osteoporose secundária. Por outro lado, o metotrexato revelou ser seguro em doentes com AR [23], o tratamento com fármacos biológicos reduziu a destruição óssea peri-articular [22] e a hidroxicloroquina correlacionou-se com uma maior DMO na coluna lombar e no colo femoral em doentes com LES [19].

A ciclofosfamida é utilizada eficazmente no controlo do envolvimento multi-orgânico do LES. Contudo, tem um efeito citotóxico, sendo a falência ovárica uma complicação comum [38] que resulta em menopausa precoce, que, por sua vez, representa um risco acrescido para o desenvolvimento de osteoporose [23].

A corticoterapia de longa duração é um factor de risco bem estabelecido e, provavelmente, o mais importante para redução da DMO e aumento do risco de fracturas, mesmo quando é utilizada prednisolona ou equivalentes em doses baixas de 2,5-7,5mg/dia, afectando principalmente o osso trabecular [39]. No caso apresentado a doente tinha iniciado corticoterapia cerca de 20 anos antes, que ainda mantinha numa dose aproximada de 10mg/dia de prednisolona *per os*. A fisiopatologia da osteoporose induzida por GC encontra-se amplamente estudada na literatura e os seus efeitos no metabolismo ósseo podem dividir-se em dois grupos. Indirectamente, os GC inibem a absorção gastrointestinal e renal de cálcio, podem induzir um estado de hipogonadismo e limitam a secreção de hormona de crescimento e a transcrição de Factor de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (IGF-1) nos osteoblastos. Em segundo lugar, têm um efeito directo no eixo RANKL-RANK-OPG, nomeadamente aumentando a expressão de Factor Estimulador de Colónias de Macrófagos (M-CSF) e de RANKL bem como diminuindo a secreção de OPG pelos osteoblastos, alterações que, consequentemente, estimulam a osteoclastogénese [39]. Além disso, os GC reduzem a proliferação de osteoblastos e estimulam a sua apoptose, bem como dos osteócitos, ambos importantes na manutenção da estrutura óssea [39]. Globalmente, há uma deterioração do osso devido ao aumento da sua reabsorção e diminuição da sua formação e reparação [39].

Conclusão

Existem diversos factores envolvidos no desenvolvimento da osteoporose secundária às doenças inflamatórias auto-imunes. O uso de corticóides é um factor de risco bem estudado na literatura e representa, provavelmente, o de maior preponderância para a perda de quantidade e qualidade óssea na doente descrita, que esteve sob corticoterapia durante um período de tempo superior a 20 anos. Porém, esta terapêutica é necessária em certas doenças inflamatórias crónicas que, no presente caso clínico, corresponde à síndrome de Rhupus.

Intrinsecamente, esta síndrome também interfere com o metabolismo ósseo através de um conjunto de alterações hormonais, celulares e moleculares cada vez mais bem estudadas.

A etiopatogenia é complexa, pelo que é fundamental realizar uma

abordagem holística nestes doentes. Na prevenção e tratamento da osteoporose secundária pretende-se, primeiramente, reduzir ou eliminar os factores de risco modificáveis, nomeadamente através de intervenção no estilo de vida. Em segundo lugar, deve-se ajustar adequadamente a terapêutica. Particularmente, poderá vir a revelar-se vantajoso o uso de fármacos mais dirigidos aos mecanismos fisiopatológicos da osteoporose, como, por exemplo, certos medicamentos biológicos, antagonistas de citocinas inflamatórias.

É expectável que com o aprofundamento do conhecimento sobre as doenças auto-imunes e inflamatórias seja possível o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras que permitam uma maior eficácia terapêutica, minimizando a iatrogenia.

- [1] Kanis, J. A., E. V. McCloskey, H. Johansson, C. Cooper, R. Rizzoli, and J. Y. Reginster, (2013).“European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women,” *Osteoporos. Int.*, vol. 24, no. 1, pp. 23–57, 2013.
- [2] Bellan, M., M. Pirisi, and P. P. Sainaghi, (2014).“Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/HPT,” *Rev. Bras. Reumatol.*, vol. 55, no. 3, pp. 256–263, 2014.
- [3] Sinigaglia, L., M. Varenna, G. Girasole, and G. Bianchi, (2006).“Epidemiology of Osteoporosis in Rheumatic Diseases,” *Rheum Dis Clin N Am*, vol. 32, no. 7, pp. 631–658, 2006.
- [4] Aletaha, D. *et al.*, (2010).“2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative,” *Arthritis Rheum.*, vol. 62, no. 9, pp. 2569–2581, 2010.
- [5] Scutellari, P. N. and C. Orzincolo, (1998).“Rheumatoid arthritis: Sequences,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 27, no. SUPPL. 1, pp. 31–38, 1998.
- [6] Cojocaru, M., I. M. Cojocaru, I. Silosi, C. D. Vrabie, and R. Tanasescu, (2010).“Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis,” *Mædica*, vol. 5, no. 4, pp. 286–91, 2010.
- [7] Khurana, R. and S. M. Berney, (2005).“Clinical aspects of rheumatoid arthritis,” *Pathophysiology*, vol. 12, no. 3, pp. 153–165, 2005.
- [8] Bertsias, G., R. Cervera, and D. T. Boumpas, (2012).*EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, no. Cap. 20. 2012.
- [9] Hochberg, M. C., (1997).“Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus,” *Arthritis Rheum.*, vol. 40, no. 9, pp. 1725–1725, Sep. 1997.
- [10] Panush, R. S., N. L. Edwards, S. Longley, and E. Webster, (1988).“Rhupus Syndrome,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 148, pp. 1633–1636, 1988.
- [11] Hospitalar, C., (2014).“Rhupus syndrome : a case report and literature review,” *Port. J. Nephrol. Hypertens.*, vol. 28, no. 3, pp. 254–259, 2014.
- [12] Benavente, E. P. I. and S. O. Paira, (2011).“Rhupus: Report of 4 Cases,” *Reumatol. Clínica (English Ed.)*, vol. 7, no. 5, pp. 333–335, 2011.
- [13] Li, J. *et al.*, (2014).“Clinical Analysis of 56 Patients with Rhupus Syndrome,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 93, no. 10, p. e49, 2014.
- [14] Icen, M. *et al.*, (2009).“Systemic Lupus Erythematosus Features in Rheumatoid Arthritis and Their Impact on Overall Mortality,” *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 1, pp. 50–57, 2009.
- [15] Amezcua-Guerra, L. M., (2009).“Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Is it real or just an illusion?,” *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 1, pp. 4–6, 2009.
- [16] Simón, J. A., J. Granados, J. Cabiedes, J. R. Morales, and J. A. Varela, (2002).“Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with ‘Rhupus,’” *Lupus*, vol. 11, no. February, pp. 287–292, 2002.

- [17] Ström, O. *et al.*, (2011).“Osteoporosis: burden , health care provision and opportunities in the EU,” *Arch. Osteoporos.*, 2011.
- [18] Bultink, I. E. M., M. Vis, I. E. Van Der Horst-bruinsma, and W. F. Lems, (2012).“Inflammatory Rheumatic Disorders and Bone,” *Curr Rheumatol Rep*, vol. 14, no. 4, pp. 224–230, 2012.
- [19] Bultink, I. E. M., (2012).“Osteoporosis and Fractures in Systemic Lupus Erythematosus,” *Arthritis Care Res. (Hoboken)*., vol. 64, no. 1, pp. 2–8, 2012.
- [20] Lee, C. *et al.*, (2006).“Disease damage and low bone mineral density: An analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids,” *Rheumatology*, vol. 45, no. 1, pp. 53–60, 2006.
- [21] Houssiau, F., C. Lefebvre, G. Depresseux, M. Lambert, J. Devogelaer, and C. Nagant de Deuxchaisnes, (1996).“Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus,” *Br J Rheumatol.*, vol. 35, no. 3, pp. 244–247, 1996.
- [22] Roux, C., (2011).“Osteoporosis in inflammatory joint diseases,” *Osteoporos. Int.*, vol. 22, no. 6, pp. 421–433, 2011.
- [23] Munno, O. Di, M. Mazzantini, A. D. Sedie, M. Mosca, and S. Bombardieri, (2004).“Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus,” *Lupus*, vol. 13, pp. 724–730, 2004.
- [24] Holick, M. F. *et al.*, (2011).“Guidelines Evaluation , Treatment , and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 7, pp. 1911–1930, 2011.
- [25] Rhew, E. Y. *et al.*, (2008).“Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of followup in women with and without systemic lupus erythematosus,” *J. Rheumatol.*, vol. 35, no. 2, pp. 230–236, 2008.
- [26] Kuroda, T., S. Tanaka, M. Saito, Y. Shiraki, and M. Shiraki, (2013).“Plasma Level of Homocysteine Associated with Severe Vertebral Fracture in Postmenopausal Women,” *Calcif Tissue Int*, vol. 93, no. June, pp. 269–275, 2013.
- [27] Vacek, T. P., A. Kalani, M. J. Voor, S. C. Tyagi, and N. Tyagi, (2013).“The role of homocysteine in bone remodeling,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 51, no. 3, pp. 579–590, 2013.
- [28] McMurray, R. W. and W. May, (2003).“Sex Hormones and Systemic Lupus Erythematosus,” *Arthritis Rheum.*, vol. 48, no. 8, pp. 2100–2110, 2003.
- [29] Cutolo, M., B. Villaggio, C. Craviotto, C. Pizzorni, B. Seriolo, and A. Sulli, (2002).“Sex hormones and rheumatoid arthritis,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 1, no. 5, pp. 284–289, 2002.
- [30] Riggs, B., S. Khosia, and L. Melton, (2002).“Sex steroids and the conservation of the adult skeleton,” *Endocr. Rev.*, vol. 23, no. 3, pp. 279–302, 2002.
- [31] Medeiros, M. M. C., V. A. L. Silveira, A. P. T. Menezes, and R. C. Carvalho, (2001).“Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus,” *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, vol. 34, no. 9, pp. 1561–1568, 2001.
- [32] Sawalha, A. H. and S. Kovats, (2008).“Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus,” *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 10, no. 4, pp. 286–291, 2008.

- [33] Weitzmann, M. N. and I. Ofotokun, (2016).“Physiological and pathophysiological bone turnover — role of the immune system,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 12, no. 9, pp. 518–532, 2016.
- [34] Baum, R. and E. M. Gravalles, (2014).“Impact of inflammation on the osteoblast in rheumatic diseases,” *Curr. Osteoporos. Rep.*, vol. 12, no. 1, pp. 9–16, 2014.
- [35] Chen, X.-X. *et al.*, (2013).“Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, no. 10, pp. 1732–6, 2013.
- [36] Frostegård, J. *et al.*, (2005).“Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations,” *Arthritis Rheumatol.*, vol. 52, no. 1, pp. 192–200, 2005.
- [37] Moerman, E. J., K. Teng, D. A. Lipschitz, and B. Lecka-Czernik, (2006).“Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR- γ 2 transcription factor and TGF- β /BMP signaling pathways,” *Aging Cell*, vol. 3, no. 6, pp. 379–389, 2006.
- [38] Chiu Mok, C., C. Sing Lau, and R. Woon Sing Wong, (1998).“Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy,” *Am. Coll. Rheumatol.*, vol. 41, no. 5, pp. 831–837, 1998.
- [39] Mazziotti, G., A. Angeli, J. P. Bilezikian, E. Canalis, and A. Giustina, (2006).“Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update,” *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 17, no. 4, pp. 144–149, 2006.